



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Utilização de glicopolímeros anfifílicos na distribuição de fármacos

Trabalho submetido por João Carlos Marques Silva, para a obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2013



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Utilização de glicopolímeros anfifílicos na distribuição de fármacos

Trabalho submetido por João Carlos Marques Silva, para a obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por Prof. Doutora Paula Silva

Outubro de 2013

Dedicatória

À vida...

... e toda a sua beleza e magnitude

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão, por todo o seu respeito, amor e educação, que fizeram de mim muito do que sou hoje.

Aos meus amigos e às longas horas de companheirismo, com um especial destaque para Rita da Silva Gonçalves. A perfeita definição de que os amigos são a família que escolhemos.

À minha paciente e muito prestável orientadora, Prof. Doutora Paula Silva que me guiou nesta monografia com todo o brio.

A todos os restantes que aqui se sentirem incluídos, que de algum modo contribuíram para que este dia fosse possível, um bem haja.

Resumo

Os glicopolímeros anfifílicos são cada vez mais utilizados na veiculação de fármacos. Tudo isto se deve às suas únicas e vantajosas propriedades. Os glicopolímeros podem ser sintetizados de modo a controlar-se o seu tamanho, a sua composição química (pH e carga eléctrica) assim como solubilidade. Todos estes factores são de extrema importância para a distribuição de fármacos no organismo. Estudos têm sido desenvolvidos e abordados ao longo desta monografia em prole de melhorar a síntese destes glicopolímeros, para que possam exercer uma melhor distribuição. Deste modo, poder-se-ão administrar doses inferiores, minimizando assim a possibilidade de efeitos adversos, pois estes glicopolímeros são cada vez mais específicos para as suas células alvo e conseguem alcançá-las em concentrações mais elevadas.

Palavras-chave: glicopolímeros anfifílicos; distribuição; fármacos

Absratact

Amphiphilic glycopolymers are increasingly used in the dissemination of drugs. All this is due to its unique and advantageous properties. Glycopolymers can be synthesized so as to control their size, their chemical composition such as pH and electrical charge and solubility. All these factors are of paramount importance for the distribution of drugs in the body. Studies have been developed and discussed throughout this monograph offspring to improve the synthesis of these glycopolymers, so they can perform better distribution. Thus, lower drug doses can be administrated, thereby minimizing the possibility of side effects because these glycopolymers are more specific for their target cells and can reach them at higher concentrations.

Keywords: Amphiphilic glycopolymers, distribution, drugs

Índice geral

Introdução.....	1
Membranas celulares.....	1
Endocitose	2
Processo de auto-rearranjo	1
Conformações dos glicopolímeros.....	1
Polímeros em conformação estelar	2
Transportadores farmacológicos biológicos e sintéticos	2
Distribuição de fármacos.....	2
Distribuição polimérica de nanopartículas	1
Polímeros naturais.....	2
Polímeros sintéticos biodegradáveis	2
Síntese de polímeros	2
Polimerização de radicais livres.....	2
Polimerização catiónica.....	1
Sistemas de distribuição farmacológicos	2
Glipolímeros na distribuição de fármacos.....	1
Utilização de glicopolímeros anfifílicos na distribuição de fármacos.....	1
Conclusão	2
Bibliografia.....	1

Índice de figuras

Fig. 1. Modelo do mosaico fluído, representação da bicamada lípidica e proteínas globulares (Singer & Nicolson, 1972).	1
Fig. 2. Processo de endocitose, entrada do fármaco na célula (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).....	2
Fig. 3. Ilustração de um surfactante (Holmberg et al., 2002).....	1
Fig. 4. Estruturas finais de auto-rearranjos de surfactantes (Holmberg et al., 2002).	2
Fig. 5. Figura ilustrativa de um polímero ramificado (Aloorkar et al., 2012).....	2
Fig. 6. Esquema ilustrativo dos sistemas de transporte biológicos (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).....	2
Fig. 7. Esquema ilustrativo dos sistemas de transporte sintéticos (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).....	1
Fig. 8. Esquema da distribuição do fármaco nos sistemas biológicos (Ringsdorf, 2007).2	
Fig 9. Adaptação esquemática do modelo farmacológico dos polímeros activos (Ringsdorf, 2007).....	1
Fig. 10. Estrutura química do quitosano (Majeti & Kumar, 2000).....	1
Fig. 11. Libertação controlada vs libertação imediata (Majeti & Kumar, 2000).	1
Fig. 12. Estrutura química do dextrano (Atik, 2013).....	2

Fig. 13. Unidade dissacáridas repetidas do ácido hialurónico (Coradini, Pellizzaro, Miglierini, Daidone, & Perbellini, 1999).	1
Fig. 14. Exemplos de reacções com radicais livres (Guerrero-Santos, 2013).	2
Fig. 15. Reacções induzidas por um radical livre iniciador A (Guerrero-Santos, 2013)..	1
Fig. 16. Representação esquemática da reacção de propagação (Guerrero-Santos, 2013).	1
Fig. 17. Síntese do novo glicopolímero anfifílico (Qu et al., 2013).	2
Fig. 18. Viabilidade citotóxica do novo glicopolímero sintetizado em função da sua concentração (Qu et al., 2013).	1
Fig. 19. Relação entre o tempo de exposição e a absorção celular do fármaco (Qu et al., 2013).	2
Fig. 20. Relação entre a concentração do complexo e a absorção celular do mesmo (Qu et al., 2013).	2

Índice de tabelas

Tab. 1. Reações de polimerização por crescimento faseado (Aguilar-Vega, M., Elizalde, L. E., Santiago-García J. L., Santos-Villarreal, 2013)..... 1

Tab. 2. Resultados de aplicações de polímeros na distribuição (Allen & Cullis, 2004)... 1

Tab. 3. Representação de algumas estruturas poliméricas e as suas aplicações na distribuição farmacológica (Qiu & Bae, 2006). 1

Introdução

A palavra anfifílico provém da junção de duas palavras gregas, *amphi* que significa ambos e *philia* gostar, ou seja, existe uma afinidade para duas partes distintas (Holmberg, Bo, & Kronberg, 2002). Glicopolímero, como a palavra indica, é uma macromolécula constituída por monómeros repetidos de glúcidos. Uma das grandes vantagens na utilização de glúcidos para a distribuição de fármacos, são os numerosos grupos hidroxilo que estes contêm, o que lhes permite uma vasta gama de ligações (Godula & Bertozzi, 2010).

Deste modo um glicopolímero anfifílico, é uma macromolécula com polaridades diferentes, ligadas entre si covalentemente, favorecendo diferentes solventes sem necessidade de repartição (Tanford, 1978) e aquando expostas a um determinado solvente, estas macromoléculas têm a enorme capacidade de se auto rearranjar espontaneamente, comportamento este que pode ser explicado como liotrópico (Fredrickson, 1993). Na sua constituição contêm simultaneamente, uma parte hidrofóbica e uma hidrofílica (Nishiyama & Kataoka, 2006). Apesar desta estrutura comum, há glicopolímeros anfifílicos com conformações diferentes, tais como: polímeros em bloco (Förster & Antonietti, 1998), em forma de pente (Cheng et al., 2006), em forma de estrela (Aloorkar, Kulkarni, Patil, & Ingale, 2012) ou dendrímeros (Klajnert & Bryszewska, 2001), sendo os primeiros mais comuns que os restantes.

Para a melhor compreensão, de toda esta complexa influência, exercida por todos estes parâmetros na distribuição de fármacos, é também necessário saber, qual a estrutura membranar que estas macromoléculas têm que atravessar assim como todo o processo de distribuição em si.

A estrutura membranar que interage com os glicopolímeros anfifílicos são os fosfolípidos e são estes que formam a bicamada lipídica que divide o meio extracelular do intracelular. Até hoje, o modelo do mosaico fluído é o mais aceite. Proposto por Singer e Nicolson, é um modelo caracterizado por proteínas e glicoproteínas inseridas na bicamada lipídica, que, devido à sua viscosidade, permitem alguma mobilidade de interacção às proteínas (Singer & Nicolson, 1972).

Os fármacos, após administração, atravessam quatro etapas farmacocinéticas (ADME). A absorção, a distribuição, a metabolização e a excreção. Neste trabalho em particular, é de especial interesse a distribuição. No processo de distribuição, há uma diversidade de obstáculos, que o fármaco tem de ultrapassar de modo a alcançar as células alvo na sua maior concentração possível. Todos os factores são importantes, desde o tamanho do fármaco, hidrofobicidade, natureza química, natureza dos transportadores e interacções com membranas (Szakács, Váradi, Ozvegy-Laczka, & Sarkadi, 2008).

Membranas celulares

As células, no seu geral, podem ser muito semelhantes entre si. No entanto há sempre diferenças e isso também se aplica às suas membranas. O modelo mais aceite até hoje da estrutura destas membranas é o modelo do mosaico fluído. Este modelo é constituído por uma bicamada fosfolípídica intercalado com proteínas globulares que se inserem aleatoriamente na estrutura como demonstrado na figura abaixo.

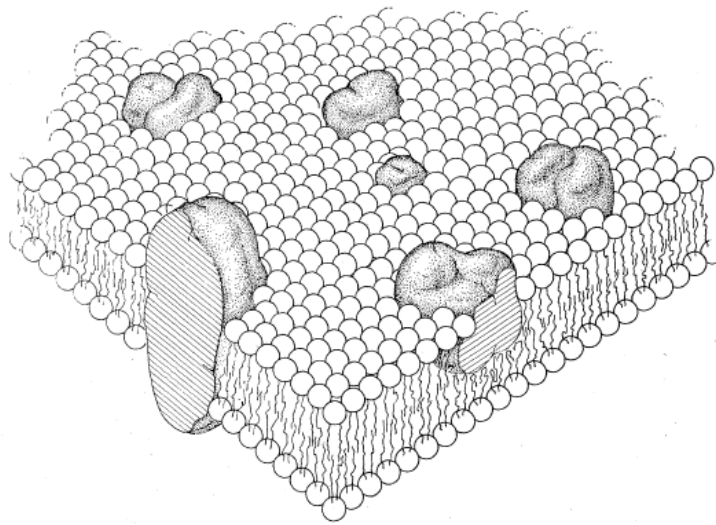


Fig. 1. Modelo do mosaico fluído, representação da bicamada lípídica e proteínas globulares (Singer & Nicolson, 1972).

A membrana entre si é dinâmica, daí a definição de fluído. Na face externa estão ligados hidratos de carbono à parte hidrofílica dos fosfolípidos assim como às proteínas. Pensa-se que estes hidratos são os responsáveis pelo reconhecimento dos fármacos, entre outras substâncias. A parte hidrofóbica dos fosfolípidos está inserida no interior da membrana em contacto com a outra parte hidrofóbica dos fosfolípidos que estão em contacto com o meio intracelular. Esta disposição permite algum tipo de movimentação, como é exemplo a endocitose. Processo pelo qual se dá entrada de substâncias do meio extracelular para o intracelular (Singer & Nicolson, 1972).

Endocitose

A endocitose é o processo pelo qual os polímeros dão entrada nas células. Este processo inicia-se aquando da interacção do polímero com a membrana celular. Após esta interacção ocorre uma invaginação do polímero, separando-se assim da membrana sendo depois fundidos por um lisossoma ou vacúolo de modo a serem lisados pelas suas enzimas. Como demonstrado na figura, é exactamente isso que acontece, ou seja, o fármaco dá entrada na célula com a ajuda do polímero (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).

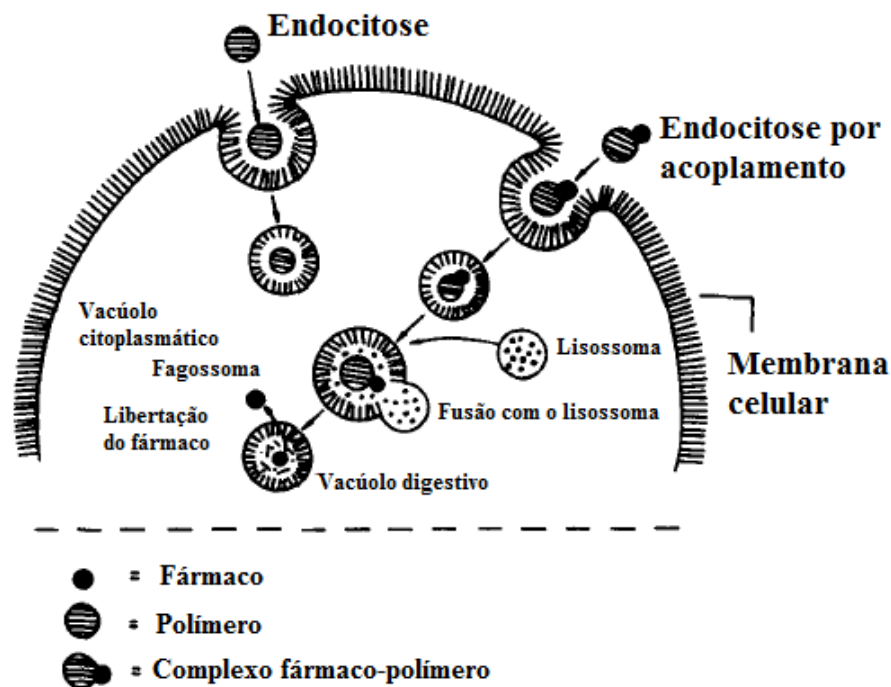


Fig. 2. Processo de endocitose, entrada do fármaco na célula (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).

Processo de auto-rearranjo

O processo de auto-rearranjo por parte destas macromoléculas ocorre sempre sob efeito termodinâmico. Este comportamento liotrópico tem como base o efeito hidrofóbico, efeito este baseado nas forças repulsivas exercidas pelo solvente. Os solutos polares são mais solúveis em água e os apolares não. No primeiro caso existem forças atractivas entre solvente e soluto enquanto que no segundo as forças são repulsivas (Tanford, 1978).

Quando presentes em água, os glicopolímeros anfifílicos agregam-se de modo a minimizar o contacto da parte hidrofóbica com esta. O tipo de formas que estas macromoléculas adquirem ao agregar-se depende da sua estrutura inicial, assim como da sua concentração e outros factores como a pressão e temperatura (Bhushan, 1995).

O processo de auto-rearranjo mais simples são as micelas, compostos estes formados por surfactantes (agentes activos superficiais), representados na figura 3, em determinada concentração (CMC, concentração micelar crítica). A parte hidrofílica do surfactante fica em contacto com o solvente enquanto a hidrofóbica se insere no interior da micela. Este processo, natural e espontâneo dos glicopolímeros anfifílicos se reagruparem permite que transportem no seu interior o princípio activo (Holmberg et al., 2002).

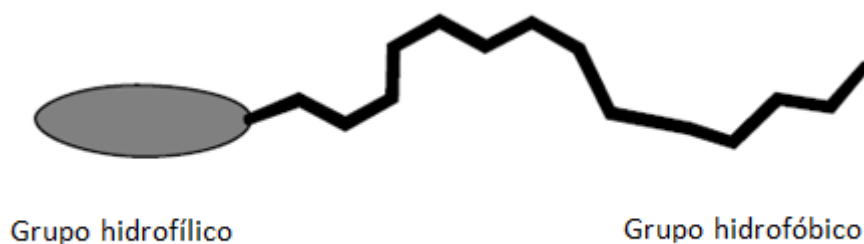


Fig. 3. Ilustração de um surfactante (Holmberg et al., 2002).

Para além das micelas, o processo de auto-rearranjo dos surfactantes produz muitas outras estruturas como demonstrado na figura a seguir.

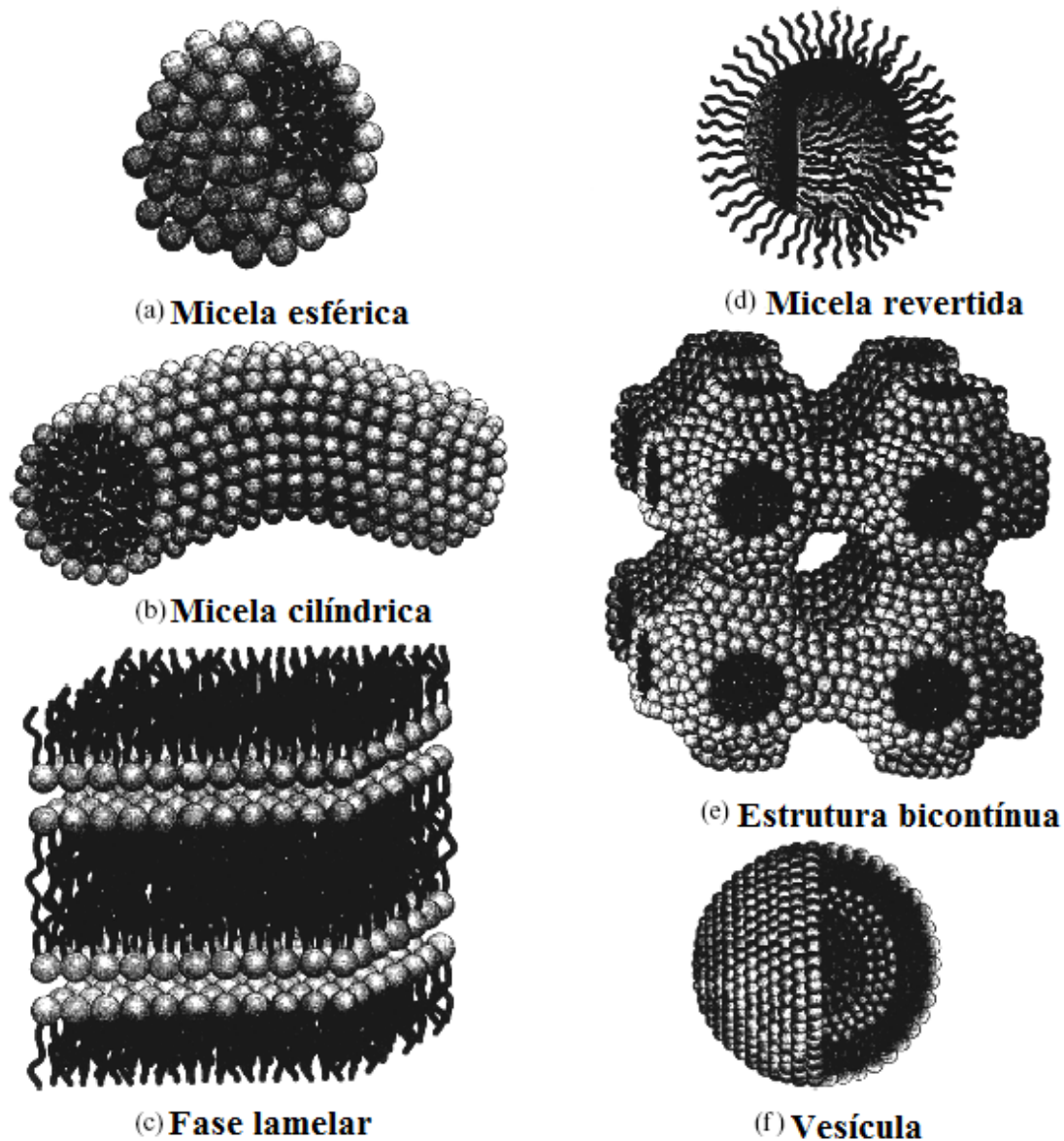


Fig. 4. Estruturas finais de auto-rearranjos de surfactantes (Holmberg et al., 2002).

Conformações dos glicopolímeros

Como mencionado na introdução, um glicopolímero é uma macromolécula constituída por monómeros de glúcidos de carbono repetidos. No entanto, podem ter mais do que um tipo de monómeros inseridos na sua cadeia, sendo assim denominados co-polímeros (Holmberg et al., 2002). Estes co-polímeros construídos em blocos têm múltiplas funcionalidades e podem diminuir as desvantagens a nível da polaridade aquando em contacto com outros materiais (Förster & Antonietti, 1998). Quando comparamos estes glicopolímeros sintéticos com os naturais, como são exemplo os surfactantes, conseguimos perceber melhor as suas diferenças. Enquanto nos surfactantes a maior preocupação é a coesão óleo/água, nos sintéticos há questões mais altas que se levantam, como a estabilização de diferentes energias de coesão entre materiais diferentes. Um outro ponto interessante nestes glicopolímeros é a capacidade que existe em controlar o seu tamanho e concentração micelar crítica, de modo a que toda a cinética do mesmo possa ser ajustável (Förster & Antonietti, 1998). Todas estas vantagens e muitas outras são fruto da síntese polimérica. Existem vários métodos de síntese que podem levar a vários tipos de conformações. A clássica polimerização aniónica é uma delas, mas entretanto novas formas foram aparecendo como a polimerização catiónica e a polimerização de radicais (Förster & Antonietti, 1998).

Polímeros em conformação estelar

Os polímeros em forma de estrela têm as mais variadas utilidades no ramo das ciências biomédicas assim como na indústria farmacêutica. Desde transportadores farmacológicos a modificadores de superfície existe uma panóplia de aplicações para estes compostos (Aloorkar et al., 2012).

Para uma melhor compreensão destes polímeros estelares, começaremos por analisar alguns polímeros ramificados representados na figura 5.

Um polímero ramificado tem uma ou mais cadeias secundárias acopladas à cadeia principal, sendo as primeiras estruturalmente diferentes da segunda (Aloorkar et al., 2012).

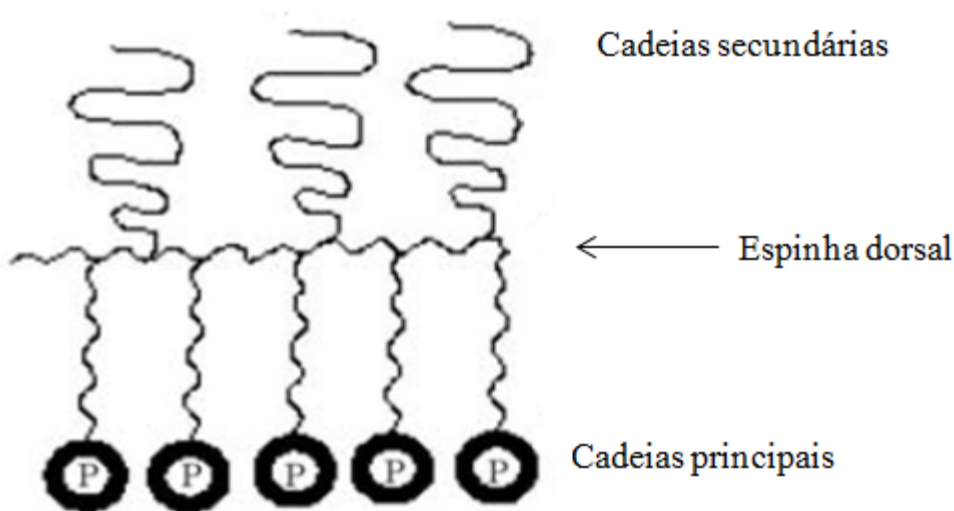


Fig. 5. Figura ilustrativa de um polímero ramificado (Aloorkar et al., 2012).

Um outro tipo de polímeros são em forma de pente, também com uma cadeia principal e várias secundárias. As cadeias primárias são diferentes das secundárias, até mesmo entre si podem ser diferentes. (Aloorkar et al., 2012).

Quanto aos polímeros em forma de estrela, são como o próprio nome da conformação indica, polímeros ramificados em que apenas uma cadeia central origina múltiplas cadeias. Ao contrário do que se poderia pensar sobre estes polímeros é que, quanto mais ramificações estes têm, menos actividade exercem em comparação com os polímeros lineares. A salvaguardar esta situação está o facto de que o número de cadeias nunca ultrapassa as três unidades (Aloorkar et al., 2012).

Transportadores farmacológicos biológicos e sintéticos

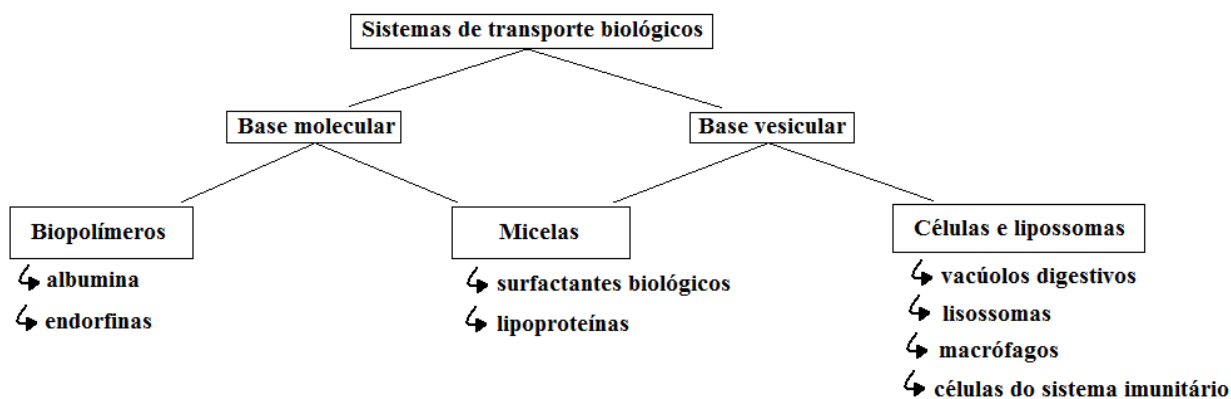


Fig. 6. Esquema ilustrativo dos sistemas de transporte biológicos (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).

No esquema acima apresentado são mencionados alguns exemplos de transportadores farmacológicos biológicos. Existem transportadores de base molecular e de base vesicular. No primeiro grupo são exemplo os biopolímeros (albumina; endorfinas) e as micelas (surfactantes biológicos; lipoproteínas). As micelas podem também ser consideradas de base vesicular, assim como algumas células e lipossomas (vacúolos digestivos; macrófagos). No entanto os conhecimentos e a tecnologia dos nossos dias permitem-nos sintetizar transportadores que mimetizem os biológicos no transporte no plasma (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).

Estes glicopolímeros sintéticos, representados na figura abaixo, têm mais interesse que os biológicos porque podem ser manipulados, de modo a controlar a sua solubilidade, distribuição corporal e posterior toxicidade (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).

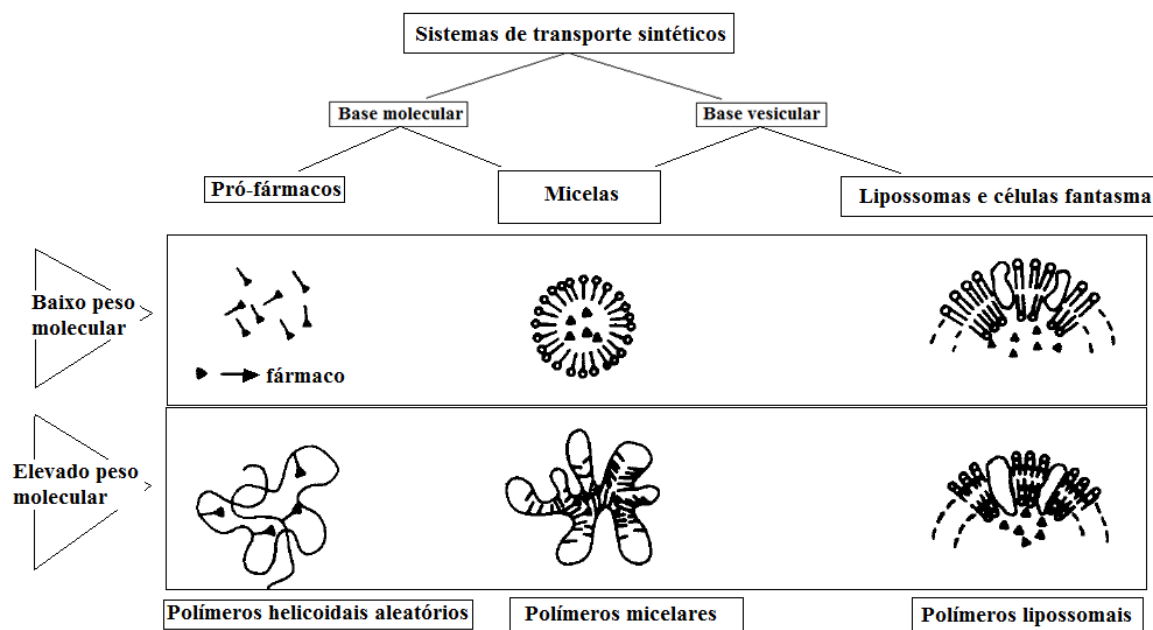


Fig. 7. Esquema ilustrativo dos sistemas de transporte sintéticos (Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, 1984).

No esquema acima representado podemos ver transportadores de baixo peso molecular e outros de maior peso, entre eles pró-fármacos, micelas e lipossomas. Neste caso os polímeros sintéticos seriam os de maior peso molecular.

Distribuição de fármacos

Um fármaco, até chegar ao local desejado tem de passar por vários processos, que vão influenciar a sua reacção no organismo, assim como a sua concentração. Desde a aplicação do fármaco, que inicia o seu trajecto com a absorção, até à sua metabolização e posterior excreção este irá sofrer as mais variadas alterações. No sangue, o fármaco pode encontrar-se livre ou ligado a proteínas transportadoras e no caso de se encontrar livre pode ser biotransformado ou depositar-se nos tecidos (Ringsdorf, 2007).

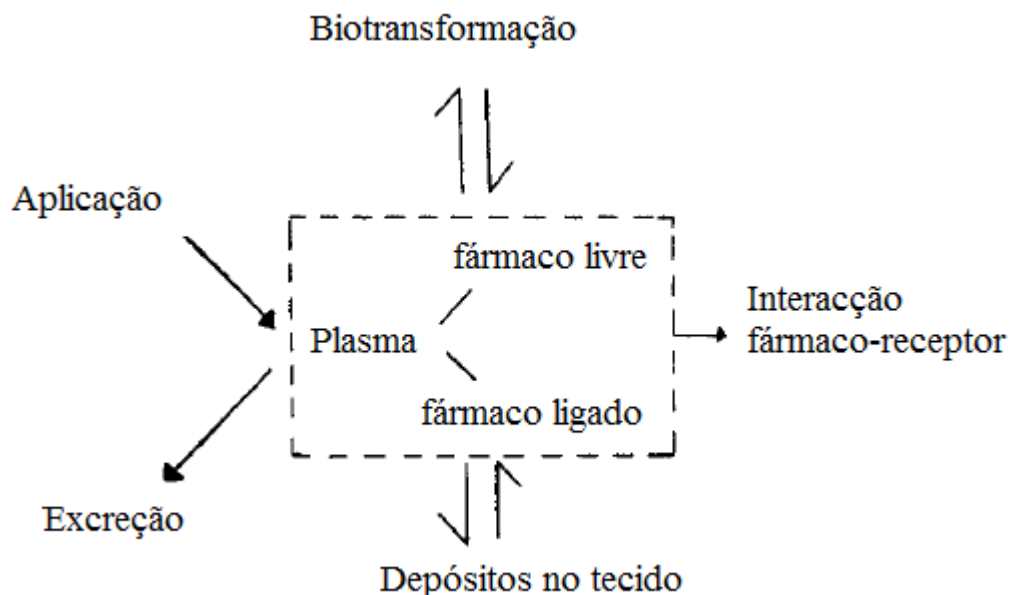


Fig. 8. Esquema da distribuição do fármaco nos sistemas biológicos (Ringsdorf, 2007).

Como podemos verificar através do esquema da figura 8, o fármaco é distribuído no organismo nos mais variados compartimentos, sendo a concentração disponível no local de acção menor, obrigando assim à utilização de maiores concentrações de fármaco quando estes são de baixo peso molecular para combater as perdas e obter o efeito desejado (Ringsdorf, 2007).

Na construção de polímeros activos é possível manipular os mesmos, criando zonas específicas para obter o efeito desejado.

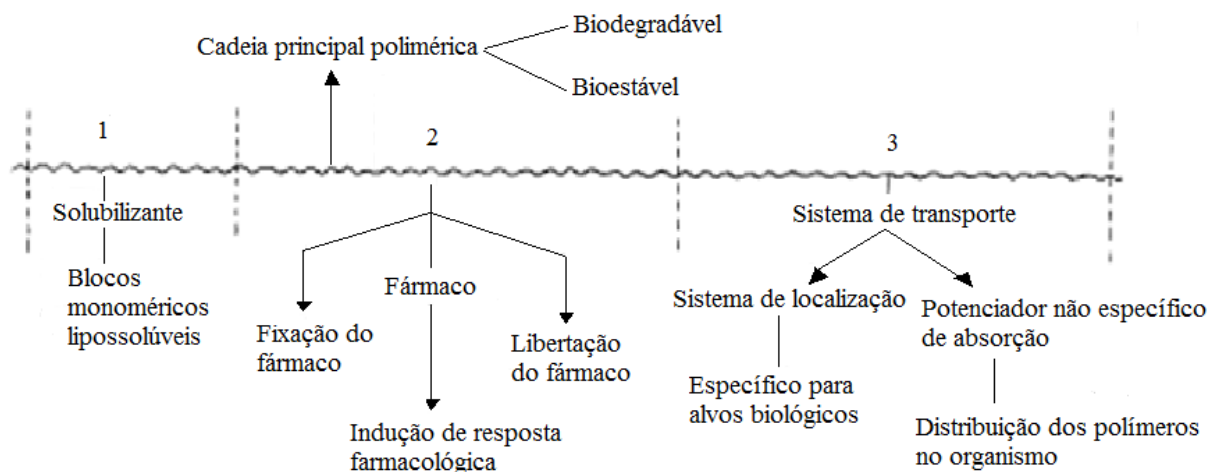


Fig 9. Adaptação esquemática do modelo farmacológico dos polímeros ativos (Ringsdorf, 2007).

Como podemos ver no esquema acima representado, a cadeia principal do polímero contém pelo menos três unidades diferentes. A unidade representada com o número 1 é a responsável por tornar o polímero solúvel. Na segunda unidade é onde ocorre a fixação do fármaco e na terceira existe todo um sistema cuja função é levar o polímero às células alvo (Ringsdorf, 2007).

Toda esta arquitectura polimérica da macromolécula vai influenciar o seu percurso farmacocinético e farmacodinâmico, no sentido de retardar a absorção, a excreção e provocar alterações metabólicas, assim como causar alterações na interacção fármaco-receptor. Em concreto há alguns comportamentos que podem ser previstos por estas macromoléculas, considerando o esquema atrás. O seu elevado peso molecular será causador do efeito de depósito nas células, deste modo verificar-se-á um atraso na absorção e na excreção. Quanto à sua farmacocinética é de salientar a libertação prolongada do fármaco pelos mesmos acima referidos, assim como alterações metabólicas consideráveis devido também ao peso da molécula e às unidades que a constituem. Atentando na sua distribuição, constatamos que esta é afectada pela ligação a proteínas, à absorção e possível reabsorção e à ligação do fármaco ao receptor (Ringsdorf, 2007).

Analisando cada uma das unidades do polímero é necessário ter em conta cada uma das suas propriedades requeridas pois estas devem corresponder a determinados parâmetros estipulados para que seja possível contornar todos os factores acima mencionados.

Começando pela primeira unidade, a solubilizante, sabemos que esta tem de ser o mais inerte possível, tanto a nível da sua toxicidade como da sua imunogenicidade ao mesmo tempo que deve ser solúvel em diferentes tipos de solventes. Consoante o constituinte nesta unidade, o polímero, é mais ou menos solúvel no solvente em causa. É de todo o interesse que o polímero seja mais solúvel do ponto de vista lipofílico para que haja uma maior absorção a nível membranar das células. Para além de toda esta preocupação acerca da sua constituição para combater as questões de não toxicidade, imunogenicidade e solubilidade, o peso de cada unidade do polímero deve ser sempre também tido em conta. Isto porque o tamanho do polímero vai influenciar a excreção, ou seja, dependendo do tamanho da molécula a excreção irá decorrer no fígado ou no rim, as duas maiores vias de excreção do nosso organismo. Consoante o seu tamanho e peso molecular, estes polímeros serão então aproveitados de maneira diferentes (Ringsdorf, 2007).

A segunda unidade é o local de ligação do fármaco ao polímero. Para que esta ligação se obtenha com sucesso há vários factores implícitos na mesma, tais como a natureza do fármaco, a constituição polimérica desta unidade e a ligação dos dois sem que esta comprometa a futura acção do fármaco. Para este efeito é necessário que a ligação entre o fármaco e o polímero seja estável, independentemente das condições a que possa ser sujeita. Uma outra alternativa seria não apostar na estabilidade desta ligação mas sim torná-la tão simples que possa ser facilmente hidrolisada ou metabolizada por enzimas, utilizando deste modo grupos temporários de ligação (Ringsdorf, 2007).

Na última unidade mencionada do glicopolímero estamos perante a unidade responsável pela absorção e/ou fixação do polímero ao local de acção do fármaco. Como demonstrado na figura acima são potenciadores não específicos que tornam possível esta absorção e posterior ligação (Ringsdorf, 2007).

Distribuição polimérica de nanopartículas

O interesse na nanotecnologia tem crescido exponencialmente nos últimos anos e cada vez mais se encontram estudos sobre a mesma, devido a todas as suas vantagens em relação a outras tecnologias assim como também aos benefícios do seu uso. O uso destas nanopartículas tem solucionado, das mais diversas formas, muitas questões na distribuição farmacológica no organismo. Em termos de solubilidade, alguns fármacos pouco solúveis em água passaram a ser solubilizados devido às nanopartículas que os envolviam assim como outros mais susceptíveis de alterações passaram a ser protegidos de degradações enzimáticas. A farmacocinética desses fármacos foi toda ela também alterada, desde a sua absorção, vias de administração alternativas, a libertação prolongada do fármaco assim como evitar que o fármaco seja rapidamente excretado. A diminuição dos efeitos adversos e alterações na biodistribuição do fármaco foram também alcançadas com a ajuda de nanopartículas (Allen & Cullis, 2004).

Polímeros naturais

Os polímeros naturais mais importantes são os polissacarídeos porque a sua biocompatibilidade e biodegradabilidade faz com que estes sejam de extrema importância (Janes, Calvo, & Alonso, 2001). Entre os vários polissacarídeos biocompatíveis temos como exemplos o quitosano, o ácido hialurónico, a heparina e os dextranos, que para além destas funções têm outras bastante importantes, como a modificação da superfície das nanopartículas poliméricas (Lemarchand, Gref, & Couvreur, 2004).

O quitosano consiste numa cadeia linear polissacárida como representado na figura 10. Esta cadeia linear polissacárida, em condições básicas é insolúvel em água e solúvel em condições ácidas, devido aos grupos livres de amina. A sua utilização tem sido vastamente investigada como transportador oral, nasal, ocular e vaginal. Para além de ser um óptimo transportador possui propriedades anticoagulantes, apresenta uma baixa toxicidade e tem acção antibacteriana e antifúngica. O que torna o quitosano um óptimo transportador é a sua biocompatibilidade com os tecidos, visto não provocar qualquer tipo de reacções alérgicas pois este desdobra-se em pequenos compostos de amina e glúcidos, que são facilmente absorvidos pelo corpo. Todas estas características são favoráveis à distribuição, desde a libertação prolongada de princípios activos ao facto da não necessidade de solventes sintéticos no seu processo, uma vez que é solúvel em meio aquoso e mais importante, a sua apetência para a ligação com tecidos permite um maior tempo de residência no local de absorção (Agnihotri, Mallikarjuna, & Aminabhavi, 2004).

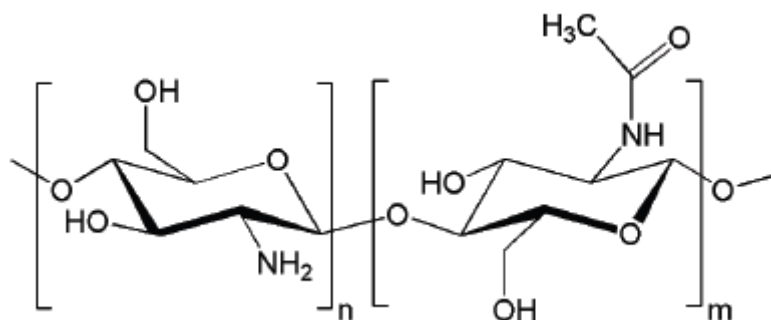


Fig. 10. Estrutura química do quitosano (Majeti & Kumar, 2000).

No que se pode referir à sua distribuição, estes polímeros biodegradáveis melhoram em muito a distribuição dos princípios activos, evitando na maioria dos casos picos de distribuição que podem levar a efeitos adversos não desejáveis como demonstrado na figura abaixo.

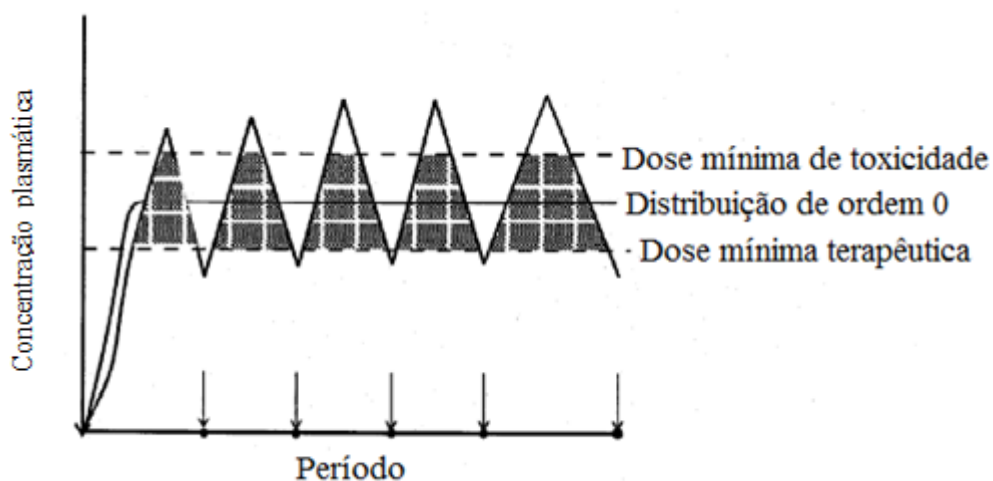


Fig. 11. Libertação controlada vs libertação imediata (Majeti & Kumar, 2000).

Um outro polímero natural é o dextrano. O dextrano é um polissacarídeo hidrossolúvel de elevado peso molecular constituído por unidades de glucose ligadas entre si através de ligações glicosídicas como abaixo representado na figura 12.

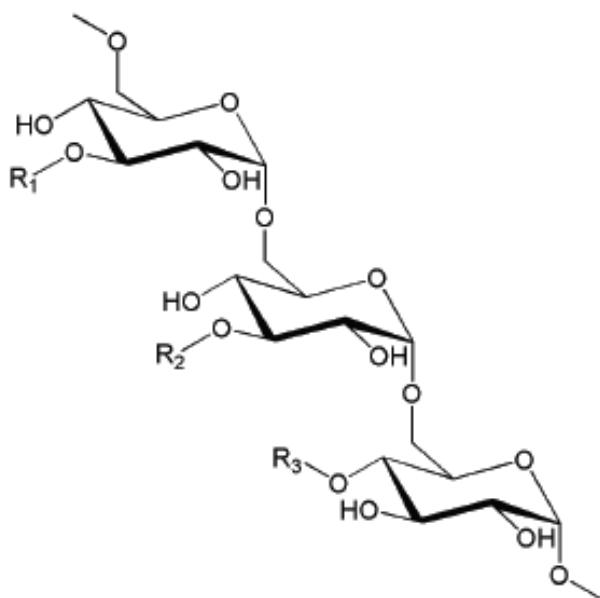


Fig. 12. Estrutura química do dextrano (Atik, 2013).

Os dextrans foram introduzidos na medicina no início dos anos 50 como substitutos plasmáticos e as duas preparações do dextrano mais estudadas são o dextrano 40 e o dextrano 70, sendo a primeira mais leve em peso molecular que a segunda. Esta diferença de peso molecular não significa que o dextrano 70 tenha mais unidades que o dextrano 40 porque verifica-se exactamente o contrário. E é nesta pequena diferença de tamanho que se vão verificar as grandes diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas da molécula. A excreção do dextrano 40 é muito mais rápida que a do dextrano 70, o que faz este último o favorito na utilização para distribuição farmacológica (Atik, 2013).

O ácido hialurónico, representado na figura abaixo, é um polissacarídeo linear composto por unidades repetidas de N-acetil-D-glucosamina e D-ácido glucorónico. É um

componente que se pode encontrar na biologia humana, mais concretamente no líquido sinovial e cartilagens.

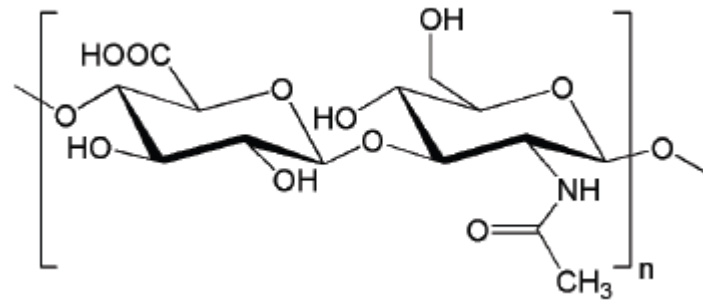


Fig. 13. Unidade dissacáridas repetidas do ácido hialurónico (Coradini, Pellizzaro, Miglierini, Daidone, & Perbellini, 1999).

Similarmente ao quitosano, o ácido hialurónico apresenta várias propriedades bioadesivas sendo de extrema importância para a preparação de aplicações oftálmicas (Coradini et al., 1999).

Polímeros sintéticos biodegradáveis

Como seria de esperar, os polímeros sintéticos ao contrário dos naturais, podem ser modificados de acordo com o que se deseja. Os polímeros sintéticos podem ser de vários tamanhos e é neles que se encapsulam os fármacos. Enquanto que os naturais, relativamente ao seu peso molecular e distribuição se encontram dependentes do seu fabrico ou processo de extracção, os sintéticos já não necessitam disso. Através das mais variadas técnicas de polimerização, os polímeros sintéticos podem ser sintetizados de modo a terem o peso molecular ideal e deste modo uma distribuição excelente.

Ao longo dos anos, a produção destes polímeros biodegradáveis tem crescido significativamente. Tudo isto devido aos resultados apresentados por estas mesmas moléculas, desde a distribuição farmacológica específica ao local alvo, assim como a minimização dos efeitos adversos do princípio activo em causa. Um dos exemplos mais utilizados até hoje para o efeito descrito são os lipossomas. Para além do mencionado acima conseguem também proteger o princípio activo da degradação por parte do organismo. Isto acontece porque, estes polímeros naturais são vesículas esféricas constituídas por bicamadas concêntricas de fosfolípidos onde se pode agregar o princípio activo. São um dos vectores de transporte mais utilizado devido à sua eficácia na libertação prolongada. Protegem o fármaco de degradação enzimática, aumentando assim a sua concentração no local de acção. Claro que há também desvantagens no uso destes lipossomas, podendo estas ser a perda de princípio activo hidrossolúvel e a fraca capacidade de armazenamento. É aqui que entram os polímeros sintéticos, para colmatar estas falhas que os lipossomas até então não conseguiam superar.

Os polímeros sintéticos atrás descritos, são nanopartículas de vários tamanhos onde são encapsulados os fármacos. Estas nanocápsulas, são sistemas vesiculares em que o fármaco se encontra encapsulado por uma única membrana polimérica. Existe uma outra forma denominada nanosferas em que o fármaco está disperso uniformemente na matriz da esfera.

As nanopartículas de maior interesse na biocompatibilidade com tecidos e sua liberação controlada são o PLA “poly(lactic acid)”, o PLG “poly(D,L-glycolide)”, o PGLA “poly(lactide-co-glycolide) e o PCA “(cyanoacrylate). (Soppimath, Aminabhavi, Kulkarni, & Rudzinski, 2001).

Síntese de polímeros

No que respeita a síntese de polímeros, de acordo com uma classificação muito generalista, podemos nomear dois tipos de polímeros. Os que se formam a partir de reacções de condensação e a partir de reacções de adição.

Os polímeros provenientes de reacções de adição, são aqueles em que a fórmula molecular do monómero é em muito semelhante à sua unidade estrutural, ou seja, polímeros em que se pode reaver o monómero através de termólise e polímeros que se podem formar pelo próprio monómero por adição consecutiva.

Os polímeros obtidos de reacções de condensação, são o oposto. A sua forma molecular é completamente distinta da unidade estrutural. O monómero pode ser obtido do polímero por hidrólise mas o contrário só acontece por reacção de condensação.

No primeiro caso, os polímeros são formados por reacções em cadeia entre o monómero e o local de ligação do polímero, regenerando sempre o local de ligação para um próximo monómero, onde existe apenas um tipo de reacções para a formação do polímero e são reacções que vão tendo lugar faseadamente. Podem ser diferentes monómeros a reagir entre si, ou um monómero com um polímero. O processo continua sempre por adição faseada de monómeros deixando sempre em aberto uma ligação para mais um monómero. Como seria de prever, este tipo de polimerização é um processo lento, pois as adições faseadas de monómeros fazem com que a cadeia cresça a pouco e pouco.

Na polimerização por condensação, como o próprio nome indica, os polímeros são formados por reacções de condensação. Por outras palavras, dois grupos funcionalmente diferentes reagem e para a formação de um produto distinto dos anteriores, quer a nível estrutural quer funcional. Na página seguinte estão representados alguns destes tipos de reacções (Aguilar-Vega, M., Elizalde, L. E., Santiago-García J. L., Santos-Villarreal, 2013).

Type	Interunit Linkage	Monomer	Monomer	Polymer	Small Molecule Formed
Polyamide		$H_2N-R-NH_2$	$HO_2C-R-CO_2H$	$\left[\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$	Water
		$H_2N-R-NH_2$	$\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-R-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$	$\left[\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$	Hydrochloric acid
		$H_2N-R-CO_2H$	None	$\left[\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$	Water
Polyester		$HO-R-OH$	$HO_2C-R-CO_2H$	$\left[\text{O}-R-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-R-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$	Water
		$HO-R-OH$	$R'-O_2C-R-CO_2R'$	$\left[\text{O}-R-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-R-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$	Alcohol ($R''OH$)
		$HO-R-CO_2H$	None	$\left[\text{O}-R-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-R-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$	Water
Polyurethane		$HO-R-OH$	$O=CN(R)-NCO$	$\left[\text{O}-R-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-R-\text{N}-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$	None
Poly siloxane		$\begin{matrix} R \\ \\ X-\text{Si}-X \\ \\ R \end{matrix}$ $X = \text{CH}_3, \text{Cl}$	—	$\left[\text{O}-\text{Si}-\text{O} \right]_n$	Hydrochloric acid or water
Resins (phenol-formaldehyde)			CH_2O	$\left[\text{phenol ring}-\text{CH}_2 \right]_n$	Water
Resins (urea-formaldehyde)		$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	CH_2O	$\left[\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2 \right]_n$	Water
Resin (melamine-formaldehyde)			CH_2O	$\left[\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2 \right]_n$	Water
Poly sulfide		$\text{Cl}-R-\text{Cl}$	Na_2S	$\left[\text{S}-R \right]_n$	NaCl
Poly acetal		$HO-R-OH$	$\begin{matrix} O \\ \\ -R'-C-H \end{matrix}$	$\left[\text{O}-R-\text{O}-C(R')_2 \right]_n$	Water

Tab. 1. Reações de polimerização por crescimento faseado (Aguilar-Vega, M., Elizalde, L. E., Santiago-García J. L., Santos-Villarreal, 2013).

Polimerização de radicais livres

A síntese de polímeros através da polimerização por radicais livres é uma técnica bastante comum e de custos relativamente baixos. Apesar disso, tem uma grande desvantagem que é a dificuldade em controlar o peso molecular do polímero sintetizado sem utilizar uma elevada concentração de iniciadores, que são agentes tóxicos para o organismo (Ladmiral, Melia, & Haddleton, 2004).

As primeiras polimerizações feitas por radicais livres datam da década de 50. A característica principal deste tipo de reacções, como representado na figura abaixo, é a presença de um radical ajustável que pode ser materializado por uma substância termolábil que é o denominado iniciador, que através do calor forma os então chamados radicais livres. Deste modo, estes radicais livres podem ligar-se a monómeros para dar então início à formação da cadeia. É este o primeiro passo para a formação da cadeia, a adição de um radical livre a um monómero. Como demonstrado na figura 15, temos o exemplo de como se processa este primeiro passo da iniciação. Em primeiro lugar há uma decomposição do iniciador A para formar radicais livres, para deste modo se dar então início à formação de novas cadeias poliméricas.

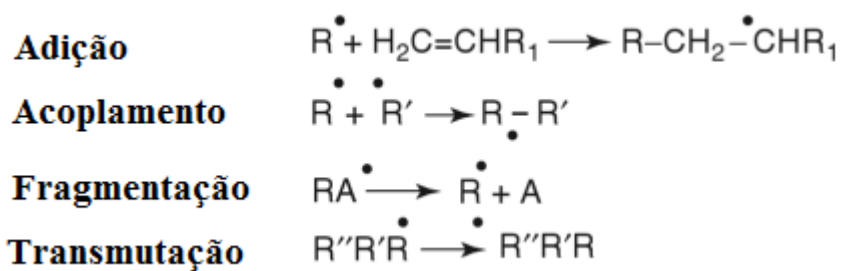


Fig. 14. Exemplos de reacções com radicais livres (Guerrero-Santos, 2013).

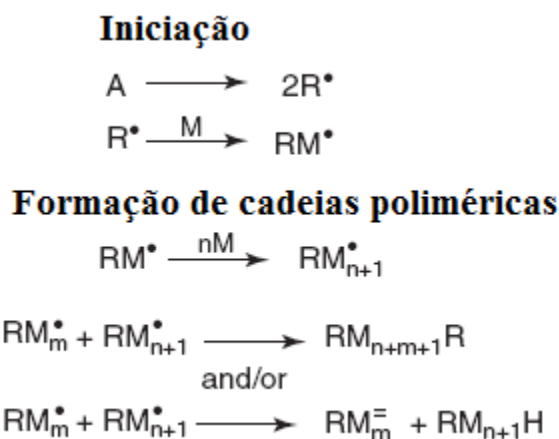


Fig. 15. Reacções induzidas por um radical livre iniciador A (Guerrero-Santos, 2013).

O seguinte passo, a propagação, é onde se forma a cadeia propriamente dita, através de adições sucessivas de monómeros. É também neste passo que se determina as propriedades do polímero de acordo com a sua estrutura.

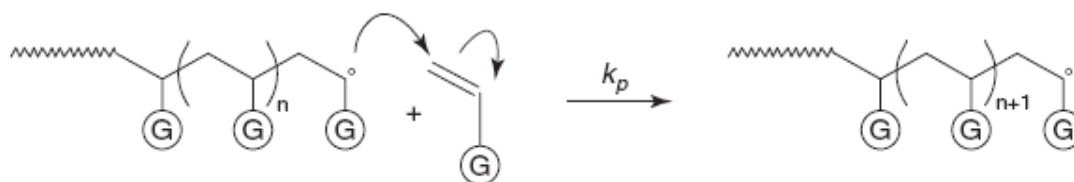


Fig. 16. Representação esquemática da reacção de propagação (Guerrero-Santos, 2013).

Como representado na figura acima, a adição de unidades monoméricas resulta numa estrutura similar à do radical antes da adição, tornando deste modo a molécula mais estável. Neste tipo de reacções, é também importante ter em conta a regioselectividade. Como regra, o carbono é sempre mais propício para criar ligações, o que não quer dizer que aconteça sempre. Na polimerização por radicais livres pode ser uma dessas excepções, em que, dependendo do grupo G, possa haver uma maior tendência para outro tipo de ligação. A regioselectividade é maior se o grupo G providenciar uma ligação mais estável.

O último passo da síntese de polímeros por polimerização de radicais livres é a terminação. É uma reacção igualmente importante, em relação ao resto do processo. É onde decorrem algumas reacções de acoplamento, desproporcionamento, abstracção e transferência de cadeias. Numa fracção muito curta de tempo há uma adição entre moléculas e verifica-se um crescimento rápido da cadeia. Como se pode verificar esta última fase do processo tem muitas variantes dificilmente mesuráveis, o que a torna um pouco imprevisível nalguns aspectos, nomeadamente a formação dos polímeros finais (Guerrero-Santos, 2013).

Polimerização catiónica

No que respeita a polimerização catiónica, é importante salientar o facto de que este tipo de reacções caracteriza-se por ser um conjunto de polimerizações baseadas em espécies propagantes carregadas positivamente. Um pouco como na polimerização por radicais livres existe a fase de iniciação e uma de propagação. Na primeira fase, basicamente, são formadas as espécies mencionadas atrás. A propagação ocorre através de um ataque nucleófilo do monómero a estas espécies iónicas. Assim a cadeia vai sendo formada, repetindo-se este processo até uma adição final de outro nucleófilo ou um segundo monómero que vão atribuir a funcionalidade propriamente dita a esta cadeia. Uma das grandes vantagens deste processo, em relação à polimerização por radicais livres, é que se conseguem produzir polímeros que nem nas condições mais controladas de radicais livres seria possível. Contudo, este tipo de reacções são sensíveis a qualquer tipo de impureza por parte dos nucleófilos. No fundo, o importante numa polimerização catiónica é regular a reactividade das espécies catiónicas (Prez, Goethals, & Hoogenboom, 2013).

Sistemas de distribuição farmacológicos

Como já verificámos pelos capítulos anteriores, qualquer sistema de distribuição farmacológico baseado na utilização de polímeros pode vir a ser uma aposta bastante promissora. Isto porque a maioria das questões relacionadas com distribuição e libertação conseguiram ser ultrapassadas aquando do uso destes polímeros, melhorando em muito a farmacocinética e a biodistribuição dos fármacos. Na tabela abaixo, temos exemplos de várias questões sobre a distribuição e farmacocinética de fármacos e possíveis soluções com o uso de polímeros, nomeadamente nanopartículas. Nesta categoria podemos inserir lipossomas, micelas entre outro tipo de distribuidores lipídicos como são exemplo as microsferas poliméricas. O que torna estas moléculas importantes, é o seu potencial como distribuidores visto serem altamente estáveis e solúveis na maioria dos solventes. No entanto, se forem usadas maiores quantidades destes distribuidores é possível que haja um elevado risco de toxicidade, isto porque, um único lipossoma pode transportar vários fármacos. Por mais promissora que seja a utilização destes sistemas há sempre questões que se levantam sobre a sua segurança, tolerabilidade e até mesmo a eficácia em relação a algum possível risco. Como já foi mencionado anteriormente, as grandes vantagens destes sistemas são a sua capacidade de alterar a farmacocinética e a biodistribuição do fármaco, se este se mantiver ligado até ao local da suposta libertação, porque no caso do fármaco não se manter ligado até ao local da célula alvo, ou seja, se for libertado rapidamente do polímero as vantagens que possuía ao estar ligado perdem-se automaticamente após esta separação. Neste tipo de conjugações fármaco-polímero, assim que se perde a ligação entre os dois, perde-se também o efeito terapêutico desejado para aquela designada molécula (Allen & Cullis, 2004).

Obstáculo	Porquê?	Resultado após aplicação de polímeros
Fraca solubilidade	Fármacos hidrofóbicos costuma precipitar em soluções aquosas levando à toxicidade	Através do uso de micelas lipídicas, ou até mesmo lipossomas, consegue obter-se a solubilidade pretendida do fármaco
Decomposição rápida do fármaco após administração	Perda de actividade farmacológica logo após administração	Polímeros protegem o fármaco de decomposições prévias, salvaguardando assim o princípio activo sendo necessárias menores doses para efeito terapêutico.
Farmacocinética desfavorável	Total ou quase total excreção por parte do rim	Polímeros podem alterar o pH do fármaco de modo a alterar a clearance do mesmo
Fraca distribuição	Fármacos com afinidade para múltiplos tecidos produzem efeitos adversos mais facilmente	Polímeros podem reduzir o volume de distribuição, reduzindo assim a potencialidade do fármaco para a maioria dos tecidos
Falta de selectividade	Fármacos pouco selectivos dispersam-se mais facilmente condicionando a sua dose de administração. Administrando baixas doses levará o fármaco a um nível subterapêutico	Polímeros aumentam a selectividade do fármaco libertando-o em maiores concentrações nas células alvo

Tab. 2. Resultados de aplicações de polímeros na distribuição (Allen & Cullis, 2004).

Em suma, um distribuidor farmacológico deve, ao mesmo tempo, ser versátil e estável. Deste modo, não haveria compromisso na libertação errónea do fármaco nem alteração da sua farmacocinética (Broz et al., 2005).

A administração oral, é uma das vias mais utilizada para a introdução de fármacos no organismo. No entanto é a que apresenta biodisponibilidade mais baixa devido à rápida degradação dos fármacos pelos fluídos gastrointestinais, levando a uma fraca absorção por parte do epitélio intestinal. O ideal seria prolongar a durabilidade do fármaco até este atingir o intestino, onde a área de absorção é maior e o fármaco tem maiores possibilidades de ser absorvido. Melhor ainda, seria conseguir ultrapassar a questão da permeabilidade intestinal de modo a este ser absorvido intacto para a corrente sanguínea, sem nunca comprometer a segurança. As nanopartículas, como transportadores farmacológicos, devido ao seu tamanho excessivamente pequeno conseguem alcançar qualquer um destes objectivos. Dependendo do tipo de polímero utilizado, assim vamos ter diferentes tipos de nanotransportadores.

Os polímeros que têm por base o quitosano são de extrema importância, pois apresentam graus de toxicidade muito baixos e elevados níveis de biocompatibilidade e biodegradabilidade. Estes polímeros têm sido usados vastamente na veiculação de fármacos hidrofílicos. Contudo são apenas solúveis em condições de baixo pH (Liu et al., 2013).

Glípolímeros na distribuição de fármacos

Arquitectura	Tipo de transportador	Propriedade	Factores limitativos
Polímero linear	Acoplamento do fármaco	Solubilidade	Hidrofilicidade da cadeia Conteúdo farmacológico
		Biodistribuição	Peso molecular Carga eléctrica Grupos-alvo
Co-polímero	Micela	Encapsulação do fármaco	Afinidade do fármaco ao bloco hidrofóbico
		Libertação farmacológica	Conjugação e interacção entre o polímero e o fármaco
Polímeros estrela	Micela unimolecular	Encapsulação do fármaco	Dimensão do espaço hidrofóbico
Dendrímero	Micela unimolecular	Capacidade de carga farmacológica	Carga eléctrica

Tab. 3. Representação de algumas estruturas poliméricas e as suas aplicações na distribuição farmacológica (Qiu & Bae, 2006).

Na tabela acima, apenas estão mencionados alguns exemplos de polímeros e as suas arquitecturas. Os polímeros lineares, normalmente referem-se a polímeros

hidrossolúveis que formam conjugados com o fármaco de modo a melhorar a sua solubilidade e biodistribuição. Os co-polímeros têm tendência a formar macroestruturas como as micelas, que são responsáveis pela encapsulação do fármaco assim como da promoção de uma libertação mais prolongada do mesmo. Os polímeros em conformação estelar vão também formar micelas com o mesmo objectivo das referidas anteriormente.

Utilização de glicopolímeros anfifílicos na distribuição de fármacos

Num estudo publicado este ano, foi sintetizado um novo glicopolímero anfifílico. Após a sua síntese, este glicopolímero foi conjugado com o ácido fólico de modo a criar um transportador farmacológico específico para um tumor.

O glicopolímero neste estudo sintetizado foi com base no quitosano, um polímero natural já atrás mencionado. Não só neste estudo, como em muitos outros, foi demonstrada a eficácia de glicopolímeros com base no quitosano. A sua estrutura original tem sido modificada com o objectivo de se obter melhor solubilização farmacológica, melhor permeabilidade, maior efeito de retenção, maior estabilidade e menor grau de toxicidade celular.

A síntese deste novo glicopolímero anfifílico, como ilustrado na figura abaixo, teve por base o quitosano, como já mencionado anteriormente, ao qual foi adicionado acetato de octila e uma amidase ao grupo amina do segundo carbano e hidroxipropilcelulose ao grupo hidroxilo do terceiro e sexto carbono. O ácido fólico foi também modificado para ser posteriormente adicionado (Qu, Lin, Zhang, Xue, & Zhang, 2013).

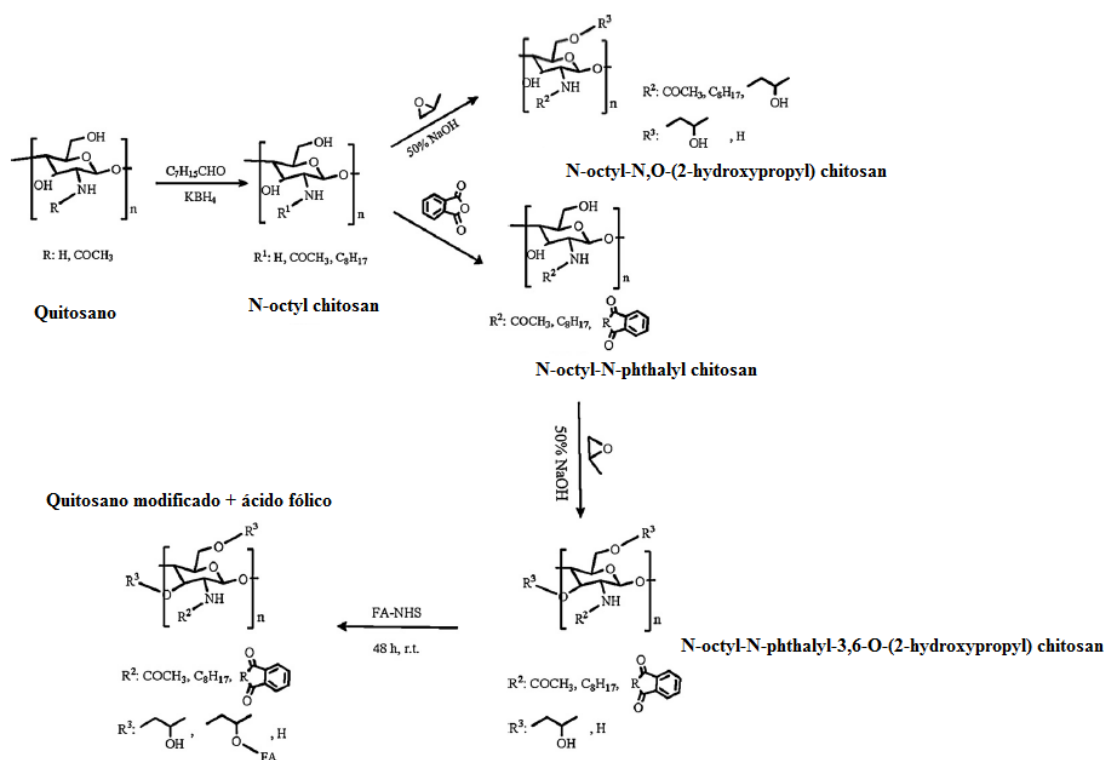


Fig. 17. Síntese do novo glicopolímero anfifílico (Qu et al., 2013).

Como demonstrado na figura abaixo, a viabilidade deste novo glicopolímero foi testada quanto à sua citotoxicidade. Como podemos ver marcado a azul, esta nova molécula, apresenta um valor de viabilidade superior a 100% numa concentração de 125µg/mL. Como se pode verificar, várias concentrações foram testadas de modo a poder concluir qual a mais adequada.

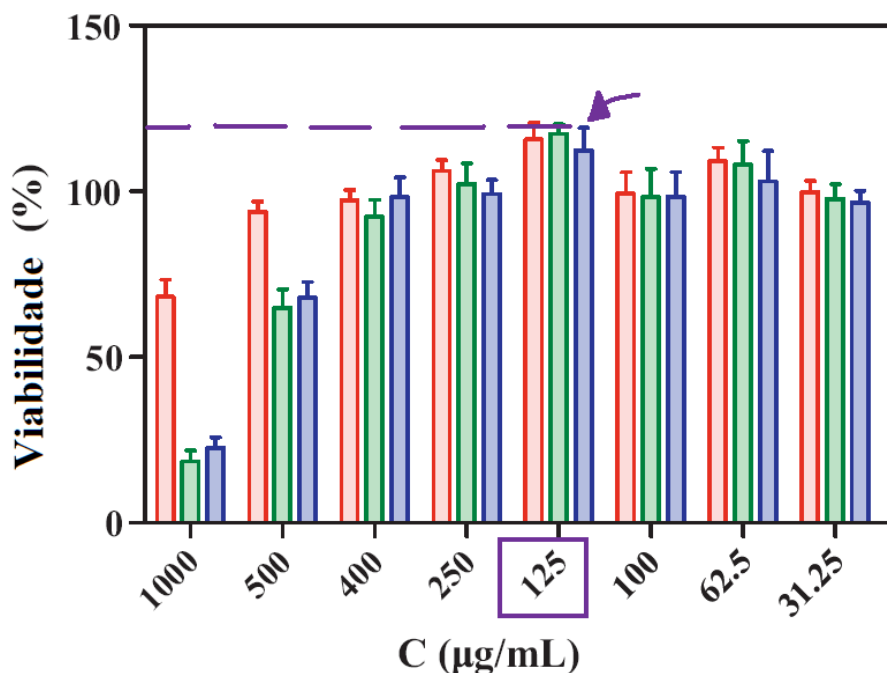


Fig. 18. Viabilidade citotóxica do novo glicopolímero sintetizado em função da sua concentração (Qu et al., 2013).

O paclitaxel, comercialmente conhecido como Taxol, foi adicionado ao novo glicopolímero para posterior medição da sua absorção celular. Na figura abaixo temos dois gráficos. O primeiro, relaciona a absorção celular da molécula no seu conjunto com o tempo de exposição celular à mesma. No segundo foi relacionado a absorção celular em função da concentração. No primeiro gráfico, a vermelho, está representado o Taxol. A verde e amarelo, para ambos os gráficos é o conjunto do Taxol com o novo glicopolímero anfifílico, sendo que a diferença é que o amarelo é onde está presente o ácido fólico.

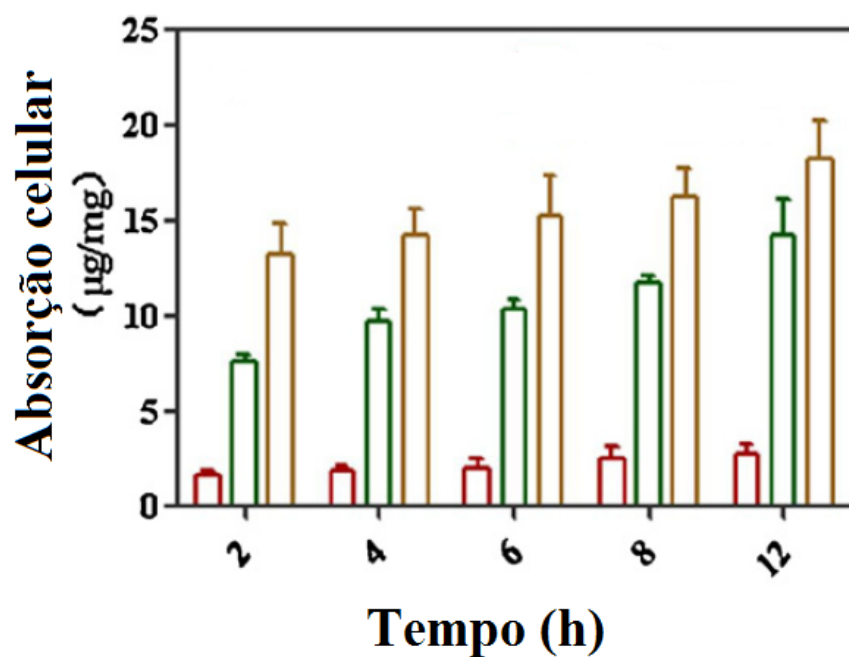


Fig. 19. Relação entre o tempo de exposição e a absorção celular do fármaco (Qu et al., 2013).

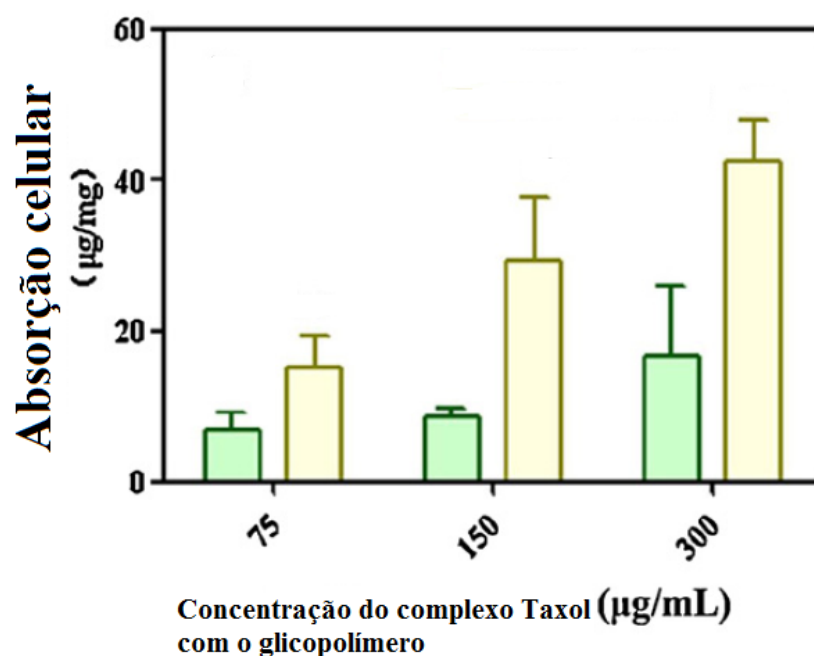


Fig. 20. Relação entre a concentração do complexo e a absorção celular do mesmo (Qu et al., 2013).

O ácido fólico, foi seleccionado para se adicionar ao complexo devido à sua elevada afinidade para uma proteína receptora de folatos que se encontra presente em muitas células tumorais (como por exemplo o cérebro, rim, pulmão e peito).

Como podemos verificar através do primeiro gráfico, o complexo em estudo apresenta uma dependência linear com o tempo. Quanto maior for o tempo em que este se encontra em contacto com as células, maior será a sua absorção por parte destas. O mesmo acontece em relação à sua concentração como podemos ver no segundo gráfico. Quanto maior a concentração do fármaco aplicado, maior a sua absorção celular. Outro importante facto a salientar é que o complexo que apresenta o ácido fólico, apresenta sempre os melhores resultados.

O estudo acima apresentado, ilustra com bastante claridade a eficácia da utilização de glicopolímeros anfifílicos na distribuição de fármacos. Todos os resultados obtidos com o complexo foram superiores aos do fármaco isolado, assim como também se garantiu a sua segurança a nível de citotoxicidade. A elevada especificidade do complexo permite a utilização do fármaco em doses menores, minimizando deste modo os possíveis efeitos adversos (Qu et al., 2013).

Conclusão

O organismo do ser humano, jamais será conhecido na sua ínfima totalidade pois o Homem está em constante evolução. No entanto vastas são as tentativas que se fazem para atingir tal objectivo. Os estudos publicados até hoje, poder-se-ia dizer que são quase incontáveis. Há uma imensidão de novas informações que surgem diariamente pois nos dias que correm, a ciência e a tecnologia galopam a passos largos lado a lado, sempre em busca da excelência. A evolução da história dos glicopolímeros são um claro exemplo desse excelente trabalho de equipa.

Desde os primórdios da farmacologia, que emergiu a necessidade de não só se estudar a cura para a doença, como também a minimização dos riscos deste tipo de intervenção. Para tal feito, descobertas foram feitas em todos os campos da área da medicina para que se possa conhecer melhor o organismo e os fármacos utilizados no mesmo.

Data de 1972, o estudo que ainda hoje está em vigor sobre a constituição da membrana celular. Hoje, existe informação que nos permite saber não só a sua constituição mas sim também o seu comportamento e como ocorrem processos como a endocitose.

A distribuição, ao contrário do que se poderia pensar anteriormente, é agora um dos processos mais complicados com o qual o cientista tem de lidar. Questões como permeabilidade das membranas, volumes de distribuição, ligação a proteínas plasmáticas, vias de administração, dose aplicável em função de possíveis efeitos adversos, são tudo assuntos a colocar na balança para se poder atingir o perfeito equilíbrio entre o risco e o benefício de uma terapêutica.

A utilização dos glicopolímeros anfifílicos tem sido uma mais valia nesta área, pois têm-se demonstrado resultados em estudos presentes nesta monografia e noutros que poderão revolucionar muitas patologias. É importante perceber a sua origem para poder manipular seguramente estes transportadores farmacológicos. A sua síntese é de extrema importância como foi visto, pois os polímeros sintéticos apresentam maior eficácia nos mais variados campos em relação aos naturais já existentes. A possibilidade de controlar o seu tamanho, o seu pH, a sua carga, entre outras propriedades, são tudo vantagens que fazem destas macromoléculas uma melhor escolha para veiculação de fármacos.

Bibliografia

- Agnihotri, S. a, Mallikarjuna, N. N., & Aminabhavi, T. M. (2004). Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 100(1), 5–28. doi:10.1016/j.jconrel.2004.08.010
- Aguilar-Vega, M., Elizalde, L. E., Santiago-García J. L., Santos-Villarreal, G. (2013). Part ii polymer synthesis and modification. In E. Saldívar-Guerra, E., Vivaldo-Lima (Ed.), *Handbook of polymer synthesis, characterization, and processing* (1^a Edição., pp. 43–63). John Wiley & Sons, Inc.
- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2004). Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*, 303(5665), 1818–1822. doi:10.1126/science.1095833
- Aloorkar, N. H., Kulkarni, A. S., Patil, R. A., & Ingale, D. J. (2012). Star Polymers : An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 5(2), 1675–1684.
- Atik, M. (2013). Dextran 40 and Dextran 70, a review. *Archives of Surgery*, 94(5), 664–672.
- Bader, H., Ringsdorf H., Schimdt, B. (1984). Watersoluble polymers in medicine. *Die Angewandte Makromolekulare Chem'e*, 123(2062), 457–485.
- Bhushan, B. (1995). Intermolecular and Surface Forces. In B. Bhushan (Ed.), *Handbook of micro/nanotribology* (2^a Edição., pp. 1–18). Nova Iorque, EUA: CRC Press.
- Broz, P., Benito, S. M., Saw, C., Burger, P., Heider, H., Pfisterer, M., ... Hunziker, P. (2005). Cell targeting by a generic receptor-targeted polymer nanocontainer platform. *Journal of Controlled Release*, 102(2), 475–88. doi:10.1016/j.jconrel.2004.10.014
- Cheng, W. P., Gray, A. I., Tetley, L., Hang, T. L. B., Schätzlein, A. G., & Uchegbu, I. F. (2006). Polyelectrolyte nanoparticles with high drug loading enhance the oral uptake of hydrophobic compounds. *Biomacromolecules*, 7(5), 1509–1520. doi:10.1021/bm060130l
- Coradini, D., Pellizzaro, C., Miglierini, G., Daidone, M. G., & Perbellini, A. (1999). Hyaluronic acid as drug delivery for sodium butyrate: improvement of the anti-proliferative activity on a breast-cancer cell line. *International Journal of Cancer*, 81(3), 411–416. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10209956>
- Förster, S., & Antonietti, M. (1998). Amphiphilic Block Copolymers in Structure-Controlled Nanomaterial Hybrids. *Advanced Materials*, 10(3), 195–217. doi:10.1002/(SICI)1521-4095(199802)10:3<195::AID-ADMA195>3.0.CO;2-V

- Fredrickson, G. H. (1993). Surfactant-induced lyotropic behavior of flexible polymer solutions. *Macromolecules*, 26(11), 2825–2831. doi:10.1021/ma00063a029
- Godula, K., & Bertozzi, C. R. (2010). Synthesis of glycopolymers for microarray applications via ligation of reducing sugars to a poly(acryloyl hydrazide) scaffold. *Journal of the American Chemical Society*, 132(29), 9963–9965. doi:10.1021/ja103009d
- Guerrero-Santos, R. (2013). Free radical polymerization. In E. Saldívar-Guerra, E., Vivaldo-Lima (Ed.), *Handbook of polymer synthesis, characterization, and processing* (1ª Edição., pp. 65–83). John Wiley & Sons, Inc.
- Holmberg, K., Bo, J., & Kronberg, B. (2002). *Surfactants and polymers in aqueous solution*. (K. Holmberg, J. Bo, & B. Kronberg, Eds.) (2ª Edição., pp. 1–471). Chichester, Inglaterra: John Wiley & Sons, Inc.
- Janes, K. a, Calvo, P., & Alonso, M. J. (2001). Polysaccharide colloidal particles as delivery systems for macromolecules. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47(1), 83–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251247>
- Klajnert, B., & Bryszewska, M. (2001). Dendrimers: properties and applications. *Acta biochimica Polonica*, 48(1), 199–208. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230081>
- Ladmiral, V., Melia, E., & Haddleton, D. M. (2004). Synthetic glycopolymers: an overview. *European Polymer Journal*, 40(3), 431–449. doi:10.1016/j.eurpolymj.2003.10.019
- Lemarchand, C., Gref, R., & Couvreur, P. (2004). Polysaccharide-decorated nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 327–341. doi:10.1016/j.ejpb.2004.02.016
- Liu, Y., Kong, M., Feng, C., Yang, K. K., Li, Y., Su, J., ... Chen, X. G. (2013). Biocompatibility, cellular uptake and biodistribution of the polymeric amphiphilic nanoparticles as oral drug carriers. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 103, 345–53. doi:10.1016/j.colsurfb.2012.11.012
- Majeti, N. ., & Kumar, R. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*, 46(1), 1–27. doi:10.1016/S1381-5148(00)00038-9
- Nishiyama, N., & Kataoka, K. (2006). Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery. *Pharmacology & Therapeutics*, 112(3), 630–648. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.05.006
- Prez, F. E. Du, Goethals, E. J., & Hoogenboom, R. (2013). Cationic polymerizations. In E. Saldívar-Guerra & E. Vivaldo-Lima (Eds.), *Handbook of polymer synthesis, characterization, and processing* (1ª Edição., pp. 43–63). John Wiley & Sons, Inc.
- Qiu, L. Y., & Bae, Y. H. (2006). Polymer architecture and drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 23(1), 1–30. doi:10.1007/s11095-005-9046-2

- Qu, D., Lin, H., Zhang, N., Xue, J., & Zhang, C. (2013). In vitro evaluation on novel modified chitosan for targeted antitumor drug delivery. *Carbohydrate polymers*, 92(1), 545–554. doi:10.1016/j.carbpol.2012.08.112
- Ringsdorf, H. (2007). Structure and properties of pharmacologically active polymers. *Journal of Polymer Science: Polymer Symposia*, 51(1), 135–153. doi:10.1002/polc.5070510111
- Singer, S. J., & Nicolson, G. L. (1972). The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 175(4023), 720–731. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4333397>
- Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Kulkarni, a R., & Rudzinski, W. E. (2001). Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *Journal of Controlled Release* *controlled release*, 70(1-2), 1–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166403>
- Szakács, G., Váradi, A., Ozvegy-Laczka, C., & Sarkadi, B. (2008). The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discovery Today*, 13(9-10), 379–393. doi:10.1016/j.drudis.2007.12.010
- Tanford, C. (1978). The hydrophobic effect and the organization of living matter. *Science*, 200(4345), 1012–1018. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/653353>